

## Bibliografía

- Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: A practical framework for treatment optimization—systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:19–31.
- Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Update on hidradenitis suppurativa (Part II): Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:716–24.
- Weber P, Seyed Jafari SM, Yawalkar N, Hunger RE. Apremilast in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A case series of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1189–91.
- Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:80–8.
- Kerdel FR, Azevedo FA, Kerdel Don C, Don FA, Fabbrocini G, Kerdel FA. Apremilast for the treatment of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa in a prospective, open-label phase 2 study. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:170–6.
- Lanna C, Mazzilli S, Zangrilli A, Bianchi L, Campione E. One drug and two diseases: A case of multidrug-resistant hidradenitis suppurativa and psoriasis treated with apremilast. *Dermatol Ther*. 2019;32:e13089.

P. Garbayo-Salmons\*, V. Expósito-Serrano, M. Ribera Pibernat e J. Romani

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgarbayo@gmail.com

(P. Garbayo-Salmons).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.06.006>

0001-7310/ © 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Erupción fototóxica inducida por leflunomida en una paciente con lupus eritematoso sistémico



### Leflunomide-Induced Phototoxic Reaction in a Woman With Systemic Lupus Erythematosus

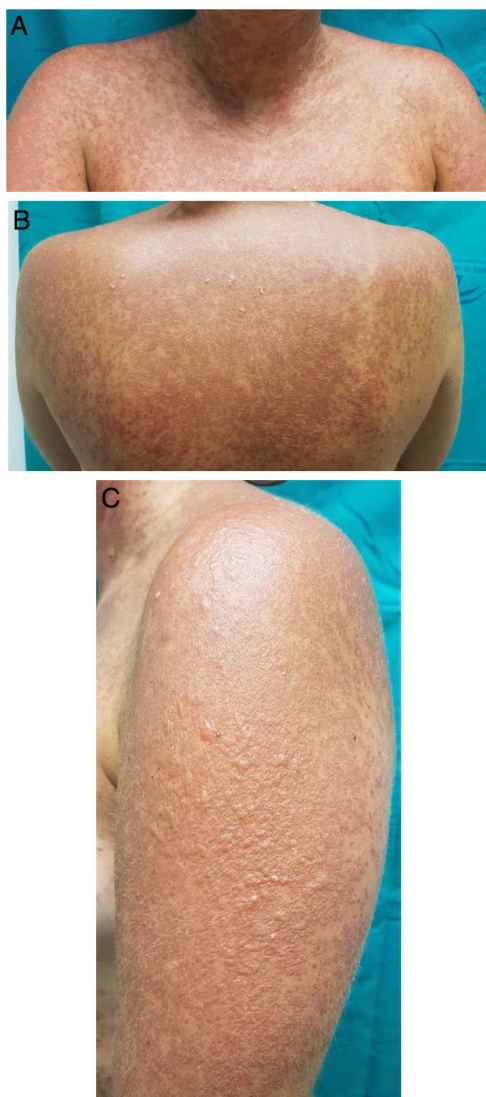
Sr. Director:

La leflunomida es un fármaco inmunosupresor aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Además, es un fármaco ampliamente utilizado en otras enfermedades fuera de ficha técnica, como la espondilitis anquilosante o el lupus eritematoso sistémico (LES). La leflunomida puede producir algunos efectos secundarios y los más frecuentes son los síntomas gastrointestinales, la hipertensión o la alopecia. A pesar de que la leflunomida se considera un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de los pacientes con LES, se han publicado casos en los que se ha asociado con erupciones cutáneas como el eritema multiforme<sup>1</sup>, la necrólisis epidérmica tóxica<sup>2</sup>, vasculitis<sup>3</sup>, o incluso ha actuado como un desencadenante de las lesiones cutáneas de un lupus eritematoso subagudo<sup>4</sup>.

Una mujer de 25 años estaba en seguimiento por el Servicio de Reumatología tras el diagnóstico de un lupus eritematoso sistémico de cuatro años de evolución. Entre los criterios diagnósticos de la paciente no se registró la existencia de antecedentes de fotosensibilidad. El tratamiento inicial fue con rituximab (500 mg cada 15 días, dos sesiones), prednisona oral en dosis decrecientes y metotrexato subcutáneo (17,5 mg semanales). A los tres meses de iniciar el tratamiento con metotrexato, debido a los efectos secundarios gastrointestinales, fue sustituido por leflunomida (tres dosis diarias de 100 mg, seguidas de una dosis de mantenimiento de 20 mg al día). Dos meses después de iniciar el tratamiento con leflunomida, y tras una exposi-

ción solar intensa en la playa, la paciente acudió en las primeras 24 h por el desarrollo de una erupción máculo-papular generalizada muy pruriginosa (fig. 1A-B), que en 48 h evolucionó a lesiones vesículo-ampollosas, principalmente en los brazos (fig. 1C), asociada con pústulas en la región frontal (fig. 2A), vesículas en área labial (fig. 2B), y máculo-pápulas de aspecto equimótico en ambas axilas (fig. 2C). La exploración de la mucosa oral y genital fue normal. El estudio analítico mostró unos títulos elevados para ANA (1/640 U/mL), anti-SSA/Ro-60 (157), anti-SSA/Ro-52 (167) y factor reumatoide (80 U/mL). El resto de parámetros, incluido el complemento C3 y C4, mostraron niveles normales. El estudio serológico (VHS, CMV, VEB, VHH-6) fue negativo. El estudio histológico de una biopsia en sacabocados de una lesión ampollosa en tronco posterior mostró una epidermis atrofiada con focos de queratinocitos necróticos, espongirosis, con la formación ampollosa subepidérmica y la presencia de un infiltrado mononuclear perivascular inflamatorio moderado de linfocitos y eosinófilos localizado en la dermis, compatible con una erupción fototóxica. El estudio con inmunofluorescencia directa (IFD) fue negativo. Se indicó la interrupción del tratamiento con leflunomida, e inició el tratamiento sistémico con prednisona oral (1 mg/kg/día). A los 10 días la paciente mostró una resolución completa de las lesiones con una hiperpigmentación residual.

Los pacientes con LES asocian una especial sensibilidad a la exposición solar, considerándose un factor desencadenante o agravante de la enfermedad. En raras ocasiones, se realiza el diagnóstico de LES sin que entre los criterios se encuentre la fotosensibilidad. Entre los diferentes tratamientos utilizados en el LES, la leflunomida no es de primera línea, por lo que se usa en ciertos pacientes que sufren efectos secundarios relacionados con otros medicamentos, como el metotrexato. Hay en la literatura múltiples artículos que atribuyen a la leflunomida la inducción de lesiones de un lupus eritematoso subagudo cutáneo (LESC) de manera exclusiva<sup>5</sup>, LES asociado con lesiones tipo eritema multiforme, o bien eritema multiforme *major*. A



**Figura 1** A) Erupción máculo-papular eritematoviolácea en tronco anterior y cuello. B) Erupción máculo-papular eritematoviolácea en tronco posterior con formaciones ampollosas aisladas. C) Evolución a las 48 h del inicio de la erupción con formación de ampollas.

pesar de considerarse un tema controvertido, algunos autores defienden que la coexistencia de lupus eritematoso y eritema multiforme en un mismo paciente debería diagnosticarse como un síndrome de Rowell. De hecho, Zeitouni et al.<sup>6</sup> en el año 2000 definió los nuevos criterios para realizar el diagnóstico del síndrome de Rowell. Aunque nuestra paciente cumplió con los criterios suficientes para poder ser diagnosticada de este síndrome, nuestra principal sospecha fue una erupción fototóxica por leflunomida. A los dos meses de resolverse el cuadro clínico, se le realizaron las pruebas epicutáneas con la serie europea de fotoparche (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden) y el preparado con leflunomida al 1, 5 y 10% en vaselina, con irradiación de UVA 10 J/cm<sup>2</sup>. La lectura a los 30 min, 48 y 96 h fue negativa.

Entendemos que las erupciones fotosensibles en pacientes con LES son frecuentes, y que están incluidas dentro de los criterios diagnósticos. Sin embargo, con este caso



**Figura 2** A) Erupción eritematocostrosa con pústulas en la región frontal. B) Múltiples vesículas en el área labial. C) Erupción máculo-papular de aspecto equimótico en el área axilar.

clínico pensamos que algunos de los fármacos utilizados en esta enfermedad podrían jugar un papel relevante a la hora de desencadenar una erupción fototóxica o fotoalérgica. Diferenciar clínicamente una erupción fototóxica de una erupción fotosensible por el propio LES puede resultar difícil. El estudio histopatológico podría diferenciar a los pacientes con un verdadero LES (donde observaremos en la IFD depósitos de IgM y C3 en la unión dermoepidérmica), hallazgos ausentes en la erupción fototóxica. La realización del fotoparche debe plantearse como prueba complementaria, con el objetivo de diferenciar las reacciones fototóxicas de las fotoalérgicas. Entre los hallazgos analíticos, la positividad a anticuerpos anti-SSA/Ro podría considerarse un factor de riesgo para desarrollar un LES inducido por fármacos<sup>7</sup>. Por otro lado, los anticuerpos anti-

histona aparecen en más del 95% de los casos de LES inducido por fármacos, sin embargo, también pueden observarse hasta en el 50-70% de los pacientes con LES no inducido por fármacos. En nuestra paciente, los anticuerpos antihistona fueron negativos, dato que nos orienta hacia la sospecha clínica inicial, una erupción fototóxica.

En conclusión, pensamos que ante pacientes con características similares al caso descrito, dentro del diagnóstico diferencial deberían incluirse las erupciones fotosensibles por fármacos, sobre todo tras el inicio de tratamientos, como en este caso, con leflunomida. La realización de pruebas complementarias es fundamental para alcanzar un diagnóstico adecuado, considerando las pruebas epicutáneas (y fotoparche) como una de ellas.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fischer TW, Bauer HI, Graefe T, Barta U, Elsner P. Erythema multiforme-like drug eruption with oral involvement after intake of leflunomide. *Dermatology*. 2003;207:386–9.
- Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P. Leflunomide and Lyell syndrome. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136:395.
- Pinto B, Dhir V, Krishnan S, Nada R. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involvement and vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:689–93.
- Sues A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus - two sides of a coin. *Int J Dermatol*. 2008;47:83–6.
- Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, Barbaresi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus*. 2008;17:329–31.
- Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné E, Claveau L. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol*. 2000;142:343–6.
- Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003;139:45–9.

F.J. Navarro-Triviño<sup>a,\*</sup>, N. Lucas-Collado<sup>b</sup>  
y J. Salvatierra-Ossorio<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fntmed@gmail.com](mailto:fntmed@gmail.com)  
(F.J. Navarro-Triviño).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.011>

0001-7310/ © 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## El índice mitótico como factor pronóstico y sus implicancias en el manejo del melanoma



### Mitotic Rate as a Prognostic Factor in Melanoma: Implications for Disease Management

Sr. Director:

La afectación del ganglio centinela (GC) es el factor pronóstico más importante en el melanoma no metastásico. Factores predictores de afectación ganglionar son el índice de Breslow (IBr), la ulceración y el índice mitótico (IM), entre otros<sup>1</sup>.

La octava edición de estadificación del melanoma del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC-8) desestimó al IM como factor predictor por su baja reproducibilidad, con baja correlación intra e interobservador<sup>2</sup>. En cambio, la *National Comprehensive Cancer Network* (versión 1.2018) sugiere considerar la realización de BSGC en melanomas T1a (< 0,8 mm, no ulcerados) con > 2 mitosis/mm<sup>2</sup>, especialmente en pacientes jóvenes. Existe abundante evidencia del IM como predictor de GC positivo (tabla 1). En melanomas delgados, un estudio europeo multicéntrico (n=4.249, IBr < 1 mm) encontró que el GC positivo era el factor pronóstico más importante, y que un IM > 2 mitosis/mm<sup>2</sup> era el único

factor predictor de GC positivo. Los T1a presentaban globalmente un riesgo de GC positivo del 3,4% (1,2% si el IM=0 mitosis/mm<sup>2</sup>), pero aumentaba a 20% en IM > 2 mitosis/mm<sup>2</sup>, superando a los T1b (riesgo del 8%)<sup>3</sup>. En pacientes reclasificados a T1a según la AJCC-8 la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años fue del 95%; sin embargo, con un IM > 3 mitosis/mm<sup>2</sup> era del 80%, porcentaje significativamente menor<sup>4</sup>. Un estudio norteamericano con 17.204 pacientes con melanoma (IBr 0,01-1 mm) encontró una relación lineal entre el IM y la afectación del GC. Tras ajustar por factores pronósticos conocidos, aquellos con IM > 1 mitosis/mm<sup>2</sup> tenían el doble de probabilidad de GC positivo que los < 1 mitosis/mm<sup>2</sup>. Con 1 mitosis/mm<sup>2</sup> el riesgo de GC positivo era del 7,9%, pero con 5 o > 10 mitosis/mm<sup>2</sup> aumentaba al 21,8 y al 44,5%, respectivamente<sup>5</sup>. Un reciente estudio europeo que incluyó una amplia cohorte para el diseño (n=3.666) y validación (n=4.227) de un nomograma predictivo de afectación del GC en melanomas con IBr < 1 mm mostró que la edad, el IBr, el IM > 1 mitosis/mm<sup>2</sup>, la presencia de ulceración, la invasión linfovascular y la regresión > 75% eran factores predictivos significativamente asociados. El nomograma resultante discriminaba mejor que las recomendaciones internacionales actuales a qué pacientes con melanomas delgados someter a BSGC, y mostraba que a mayor número de mitosis, mayor probabilidad de afectación del GC<sup>6</sup>. Basados en estos estudios, recomendamos evaluar rigurosamente a pacientes con melanomas delgados e IM elevados, siempre considerando la realización de BSGC.